

## **Dankesrede von Alberto Mantovani**

[Es gilt das gesprochene Wort.]

[Anrede]

Bernhard von Chartres lebte im 12. Jahrhundert und war wahrscheinlich der Erste, der das Gleichnis prägte, dass wir Zwerge auf den Schultern von Riesen seien, in Anlehnung an die griechische Sage von Orion und Cedalion. Als ich die Nachricht vom Robert-Koch-Preis erhielt, war meine Empfindung eine ganz andere: Ich fühlte mich als äußerst kleiner Zwerg auf den Schultern von gigantischen Riesen, darunter die früheren Robert-Koch-Preisträger. Meine Gedanken sind heute bei meinen Mentoren und Maestros, denen mein ganzer Dank gilt. Gleiches gilt für meine Techniker und jungen Mitstreiter. Ich denke ebenfalls an meine geliebte Frau Nicla, die das eine oder andere Mal vermutlich ein wenig eifersüchtig auf meine Leidenschaft für eine faszinierende Dame namens Immunologie war.

Riesen. Ich werde meine Ausführungen von den Schultern einiger dieser Riesen aus beginnen und auch abschließen. Einer von ihnen ist Rudolph Virchow; er gilt gemeinhin als der Erste, der eine Verbindung zwischen Entzündungen und Krebs herstellte. So lautete der Titel eines Reviews, den Fran Balkwill und ich 2001 in The Lancet schrieben, denn auch „Entzündungen und Krebs: zurück zu Virchow?“ (Hierbei muss ich erwähnen, dass es in der ursprünglichen, von mir entworfenen Version des Titels kein Fragezeichen gab.) In den 70er Jahren spezialisierte ich mich auf Onkologie. Das Standardlehrbuch zu dieser Zeit war „Cancer Medicine“ von Jim Holland. Darin fand sich keinerlei Hinweis zu einer Verbindung zwischen Entzündungen und Krebserkrankungen sowie zur Mikroumgebung von Tumoren. Eine Entzündung ist ein Ausdruck der angeborenen Immunantwort, bei der Phagozyten, insbesondere Makrophagen, eine entscheidende Rolle spielen. Auf diese Zellen werde ich gleich noch einmal zurückkommen.

Zunächst jedoch zu einem anderen Riesen. Paul Ehrlich ist mit seiner weitsichtigen Beschreibung der Antikörper einer der Begründer der modernen Medizin und Immunologie. Er und die anderen Pioniere beobachteten die Instrumente der Immunologie – z. B. die von Kitasano und Behring hier in Deutschland entwickelte Therapie mit Antiserum – und änderten damit den Verlauf schrecklicher Krankheiten wie Diphtherie. Sie träumten davon, die Instrumente der Immunologie im Kampf gegen Krebs einzusetzen. Seitdem haben Generationen von Medizinern und Wissenschaftlern davon geträumt, die Kraft unseres Immunsystems zur Bekämpfung von Krebs zu nutzen –

beflügelt von dem entscheidenden Beitrag, den die Impfstoffentwicklung und Immunologie zur Verdoppelung unserer Lebenserwartung in weniger als einem Jahrhundert geleistet haben. Allerdings haben diese Bemühungen meiner Ansicht nach zu nicht mehr als grundsätzlichen klinischen Nachweisen, viel Frustration und großer Skepsis unter Onkologen geführt.

Meine eigene Verbindung zu dem Traum rührt von meinem Interesse an Makrophagen und meiner Spezialisierung bei Bob Evans am Chester Beatty Research Institute in London. Ende der 70er Jahre untersuchte ich Makrophagen, die in Tumormetastasen von Mäusen und in menschliche Tumore eindringen, und fand dabei heraus, dass diese Zellen das Tumorstadium fördern – eine Erkenntnis, die der damals aktuellen Sichtweise widersprach. In seiner Laudatio hat Jules Hoffmann kurz dargelegt, wie mein Interesse an der angeborenen Immunantwort spezifischer wurde und sich auf Zytokine und molekulare Pfade als Teil der angeborenen Immunantwort konzentrierte. So brachte uns beispielsweise die Erkenntnis, dass Makrophagen Krebs fördern, Anfang der 80er Jahre dazu, nach von Krebszellen hergestellten Lockstoffen für Makrophagen (heutzutage als Chemokine bezeichnet) zu suchen.

2001, also in dem gleichen Jahr, in dem Fran Balkwill und ich unseren Review in The Lancet zur Verbindung zwischen Entzündungen und Krebs publizierten, beschrieben Doug Hanahan und Bob Weinberg in einem klassischen Grundlagenpapier in der Zeitschrift Cell das Wesen eines Tumors mithilfe von sechs Kennzeichen. In dieser wegweisenden Publikation wurde Krebs im Wesentlichen über die Krebszellen betrachtet. Ich und die Immunologie insgesamt vertraten eine andere Sicht. In den letzten 16 Jahren nun haben wir einen Paradigmenwechsel zum Wesen des Krebs erlebt; 2011 wurde dieser erneut von Hanahan und Weinberg in einem Review in Cell beschrieben. In der neuen Version des Paradigmas wird die Mikroumgebung, die „ökologische Nische“, als ein zentrales Element von Krebs benannt. Kurz gesagt ist die Entwicklung eines klinisch beobachteten Tumors mit „korrupten Polizisten“, Makrophagen und anderen weißen Blutkörperchen verbunden, welche das Voranschreiten der Krebserkrankung fördern. Parallel dazu werden die Dirigenten des Orchesters namens erworbene Immunität, die T-Zellen, in den Schlaf versetzt; sie sind dann wie ein Ferrari mit vielen angezogenen Bremsen. Die Bremsen bezeichnen wir als „Checkpoints“, und die „korrupten Polizisten“ helfen dabei, dass die Bremsen auch angezogen bleiben.

Der Paradigmenwechsel sowie der Fortschritt bei der Bestimmung der an der Immunantwort beteiligten Zellen und Moleküle haben zu einer Revolution im Kampf gegen Krebs geführt. Mithilfe von Antikörpern, Zytokinen und Antizytokinen behandeln wir Patienten und schützen sie vor Toxizität, wir lösen die Bremsen namens „Checkpoints“, und wir lernen, wie wir „korrupte

Polizisten“ stoppen und unsere „Soldaten“ umschulen, ihre Zahl erhöhen und sie bewaffnen können.

Ich betrachte mich als einen Menschen mit vielen Privilegien, und eines davon lautet, die allmähliche Erfüllung eines Traums sehen und daran mitwirken zu dürfen – eines Traums der Pioniere und so vieler anderer, mich eingeschlossen: der Traum, die Kraft der Immunantwort zur Bekämpfung von Krebs einzusetzen.

Ich möchte meine Rede mit zwei Überlegungen zu Wissenschaft und Gesellschaft abschließen. Die erste bezieht sich auf die Entwicklungsländer. Dank des Fortschritts bei der Beherrschung von Infektionskrankheiten ist Krebs nun ein ernstes Gesundheitsproblem in Entwicklungsländern. Die Diagnose und Behandlung von Krebs jedoch sind extrem teuer, von den immunologischen Instrumenten ganz zu schweigen. Wir sollten uns deshalb Strategien zur gemeinsamen Nutzung überlegen. Ein unmöglicher Traum? Ich war im Vorstand der Globalen Allianz für Impfstoffe und Immunisierung, kurz GAVI (merke – GAVI ist nicht nur ein interessanter italienischer Wein), ebenso wie Stefan Kaufmann. Unser Traum von einer gemeinsam genutzten Impfung gegen humane Papillomaviren, der seinen Ursprung hier in der Arbeit des Robert-Koch-Preisträgers Harald zur Hausen hat, wird dank GAVI nun Wirklichkeit. Lassen Sie uns nun davon träumen, dass auch entsprechende Krebsbehandlungen einschließlich der immunologischen Instrumente gemeinsam genutzt werden.

Zurück zu den Riesen, nämlich zu Ilja Metschnikow, und zu meiner zweiten Überlegung. Dieses Jahr jährt sich der Todestag von Metschnikow zum hundersten Mal. Metschnikow ist der Begründer der Untersuchungen zu Makrophagen und zellulärer Immunantwort. Der Umstand, dass mir die Ehre des Robert-Koch-Preises genau einhundert Jahre nach Metschnikows Tod zuteil wird, ist für mich von besonderem emotionalem Wert, auch wenn die Polizisten von Metschnikow bei Krebserkrankungen „korrumpiert“ werden. Metschnikow, gebürtig Russe/Ukrainer, kulturell Franzose, lebte zu einer Zeit, als ein tiefer Riss zwischen Frankreich und Deutschland verlief; dies betraf auch die immunologischen Theorien. Als ich eine neue Biographie von Metschnikow las, war ich berührt von der Tatsache, dass diese Riesen – er, Paul Ehrlich und Robert Koch – trotz ihrer äußerst unterschiedlichen wissenschaftlichen Ansichten und ihrer sich feindselig gegenüberstehenden Länder einander respektierten, füreinander Gastgeber und Freunde waren. Diese Riesen erinnern uns daran, dass wir, Wissenschaftler und Mediziner, als Brückenbauer dienen sollen, um Brücken des Respekts, der Toleranz und des Friedens zu bauen, von unseren eigenen Laboren und Krankenhäusern aus.